

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
31. Mai 2001 (31.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/37813 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/22

Meckenheim (DE). KRUMME, Markus [DE/DE]; Ir-
licher Strasse 14, 56567 Neuwied (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/10934

(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, 50389
Wesseling (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
6. November 2000 (06.11.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BR, CA, CN, CZ,
HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).

(30) Angaben zur Priorität:
199 56 486.8 24. November 1999 (24.11.1999) DE

Veröffentlicht:

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US*): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
[DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(72) Erfinder; und

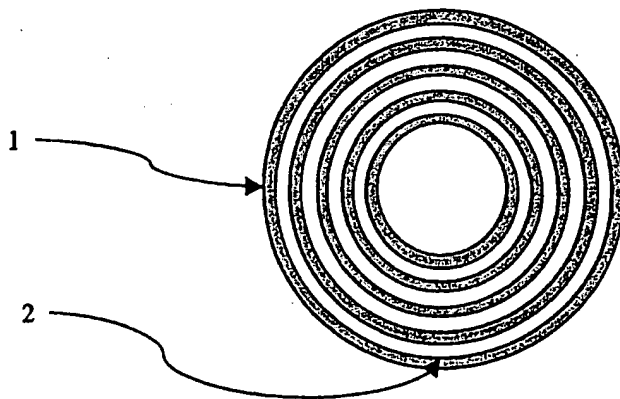
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): VON FALKEN-
HAUSEN, Christian [DE/DE]; Merler Ring 7, 53340

(54) Title: MULTILAYER PREPARATION FOR A CONTROLLED, PULSED RELEASE OF ACTIVE SUBSTANCES

(54) Bezeichnung: MEHRSCHICHTIGE ZUBEREITUNG ZUR GESTEUERTEN, PULSARTIGEN ABGABE VON
WIRKSTOFFEN

WO 01/37813 A2



(57) Abstract: The invention relates to a
multilayer preparation for a controlled, pulsed
release of active substances. The inventive
preparation is further characterized in that it
comprises at least four layers and that at least
two of said layers which do not adjoin contain
any active substance A.

(57) Zusammenfassung: Eine mehr-
schichtige Zubereitung zur gesteuerten,
pulsartigen Abgabe von Wirkstoffen ist
dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung
mindestens vier Schichten aufweist, von denen
mindestens zwei nicht benachbarte Schichten
einen beliebigen Wirkstoff A enthalten.

Mehrschichtige Zubereitung zur gesteuerten, pulsartigen
Abgabe von Wirkstoffen

- 5 Die Erfindung betrifft eine mehrschichtige Zubereitung zur gesteuerten, pulsartigen Abgabe von Wirkstoffen.

Bei den meisten Darreichungsformen für Wirkstoffe, vor allem bei Arzneiformen, wird ein möglichst gleichmäßiger
10 zeitlicher Verlauf der Wirkstoffabgabe angestrebt. Allerdings gibt es Anwendungssituationen, in denen eine solche gleichmäßige Wirkstofffreisetzung weniger zweckmäßig ist, so daß nach Wegen gesucht werden muß, mit denen eine periodisch verlaufende, pulsartige Freisetzung ermöglicht wird.

15 Der Einsatz von Darreichungsformen mit pulsartiger Freisetzungsscharakteristik ist beispielsweise bei der Nikotin-Substitution zur Raucherentwöhnung, möglicherweise auch bei Substitutionstherapien anderer Suchterkrankungen, von großem Vorteil.
20

Der Nikotinkonsum, vor allem mittels Zigaretten, steht immer stärker im Vordergrund des öffentlichen Interesses, nicht nur wegen seiner gesundheitsschädlichen Wirkung für
25 den Raucher selbst, sondern auch wegen der Problematik des Passivrauchens und der damit verbundenen Belästigung oder gesundheitlichen Schädigung weiterer Personen. Daher sind Wirkstoffe und Darreichungsformen auf dem Markt, welche eine allmähliche Entwöhnung des Rauchers vom täglichen Nikotinbedarf zum Ziele haben. Bei anderen Produkten steht
30 nicht der Entwöhnungseffekt im Vordergrund, sondern sie sollen lediglich die benötigte Nikotinmenge in einer Form bereitstellen, welche ohne die störenden und gesundheitsschädlichen Nebeneffekte des Rauchens konsumiert werden

kann. Bekannte Vertreter dieser Gruppen sind beispielsweise Nikotinpflaster und Nikotinkaugummi.

Für den Erfolg einer Nikotin-Substitutionstherapie ist es
5 wichtig, daß der Aspekt des Genusses nicht vernachlässigt
wird. Eine wichtige Rolle scheint dabei die pulsartige Ver-
abreichung des Nikotins zu spielen, wie dies beim Rauchen
einer Zigarette geschieht. Offensichtlich ist nicht eine
konstante, kontinuierliche Nikotinzufuhr für den Genuß aus-
10 schlaggebend, sondern eine unstetige, stoßweise, in Inter-
vallen erfolgende Verabreichung eventuell unterschiedlicher
Dosen. Der Raucher bewirkt diesen Effekt durch entsprechend
lange Zeitintervalle zwischen den einzelnen Zügen, und
durch deren Dauer.

15 Dagegen stellen die bisher bekannten Darreichungsformen zur
Nikotinsubstitution den Wirkstoff Nikotin nicht in einer
Abfolge von pulsartigen Wirkstoffspitzen bereit, sondern
vielmehr als konstanten Wirkstoffstrom. Hierbei wird zwar
20 ein weitgehend konstanter Wirkstoffspiegel erreicht, jedoch
wird dem Genußaspekt nicht genügend Rechnung getragen. Es
ist zu vermuten, daß Darreichungsformen, welche eine puls-
artige Nikotinfreisetzung bewirken, einen erfolgreicherer
Substitutions- und Entwöhnungseffekt aufweisen. Zu dieser
25 Annahme geben Untersuchungen Anlaß, welche zeigten, daß ei-
ne pulsartige Verabreichung eines nikotinhaltigen Nasen-
sprays, zusätzlich zu einer konstanten Nikotinzufuhr mit-
tels Hautpflaster, eine signifikante Verbesserung der Niko-
tinentwöhnung bewirkte (Medical Tribune, 16 Apr 1999, "Ab-
30 schied vom blauen Dunst"; sowie: Blondale, T., Stapleton,
J., British Medical Journal, Vol. 318, No. 7179 (1999), p.
285-289).

In der US 5 783 207 wird ein nikotinhaltiger Lutscher beschrieben, welcher aus zwei oder mehreren nikotinhaltigen Schichten aufgebaut ist. Dabei können die Schichten unterschiedliche Lösungsgeschwindigkeiten aufweisen, und insbesondere die äußerste Schicht kann als schnell freisetzende Schicht ausgeführt sein. Wegen der Anwesenheit von Nikotin in allen Schichten kommt es allerdings nicht zu der wünschenswerten pulsartigen Freisetzung.

10 Eine weitere nikotinhaltige Darreichungsform ist aus der US 5 525 351 bekannt. Diese besteht aus zwei nikotinhaltigen Schichten, wobei die erste eine schnelle und die zweite eine langsame Nikotinfreisetzung bewirkt. Auch in diesem Fall läßt sich eine wiederholte, pulsartige Freisetzung nicht
15 erzielen.

Neben diesen nikotinhaltigen Darreichungsformen sind aus dem Stand der Technik auch andere mehrschichtig aufgebaute Darreichungsformen bekannt, welche sich grundsätzlich zur
20 sukzessiven Abgabe von Wirkstoffen eignen.

In der EP 0 348 683 ist eine aus drei Schichten bestehende Tablette beschrieben. Diese enthält in zwei Schichten zwei Wirkstoffe, die nicht zueinander kompatibel sind. Zwischen
25 diesen beiden Schichten liegt eine dritte Schicht, welche pharmakologisch unwirksam ist und lediglich als Trennschicht dient. Hier dient der Schichtaufbau lediglich dazu, zwei inkompatible Wirkstoffe in räumlicher Trennung zu halten.

30 Aus der US 5 650 169 ist ebenfalls eine Dreischichttablette bekannt, bei welcher sich zwischen zwei wirkstoffhaltigen Schichten eine Barrierschicht befindet. Die Tablette ist als Ganzes - bis auf eine kleine Stelle - mit einer imper-

meablen Polymerschicht umhüllt. Der Schichtaufbau ist dabei nicht konzentrisch.

- Eine Variante der vorstehenden Darreichungsform ist in der
5 US 4 865 849 bzw. EP 0 274 734 beschrieben. Hierbei ist die
Barrierschicht und die zweite wirkstoffhaltige Schicht mit
einer impermeablen, wasserunlöslichen, aber im alkalischen
Milieu löslichen Umhüllung überzogen. Damit werden diese
Schichten erst nach Zerstörung bzw. Auflösung der Umhüllung
10 physiologisch zugänglich. Innerhalb der Umhüllung können
auch mehr als zwei Schichten vorliegen. Wie bei dem in der
US 5 650 169 beschriebenen Mehrschichtensystem ist auch
hier der Aufbau nicht konzentrisch.
- 15 Eine mehrschichtige Darreichungsform mit besonderen Eigen-
schaften ist aus der US 5 575 819 bekannt. Hierbei handelt
es sich um Pollenkörner, welche mit Wirkstoff gefüllt wer-
den und anschließend mit einer mehrschichtigen Hülle verse-
hen werden, wobei die umgebenden Schichten ebenfalls wirk-
20 stoffhaltig sein können. Zur Verabreichung werden diese
Pollenkörner in Kapseln, Tabletten etc. eingebracht. Sie
sind vor allem für den tiermedizinischen Bereich vorgese-
hen.
- 25 US 5 011 692 beschreibt eine mehrschichtige Darreichungs-
form, bei der nur jede zweite Schicht einen Wirkstoff ent-
hält. An ihrer Stirnfläche werden die geschichteten Lagen
durch eine wasserunlösliche Schicht bedeckt; letztere be-
deckt zusätzlich auch eine Seite der Lagen.
- 30 Mit den genannten mehrschichtigen Darreichungsformen läßt
sich eine periodische, pulsartige Freisetzungsscharakteri-
stik, wie sie etwa zum Zwecke der Nikotinentwöhnung oder
anderer vergleichbarer Anwendungssituationen benötigt wird,
35 nicht oder nur annähernd erreichen.

Deshalb war es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Darreichungsform für Wirkstoffe zu schaffen, welche eine gesteuerte, pulsartige Freisetzung von Wirkstoffen ermöglicht. Im besonderen bestand die Aufgabe darin, eine nikotinhaltige Zubereitung zu schaffen, welche aufgrund ihrer pulsartigen Freisetzungseigenschaft in besonderer Weise für die Nikotinentwöhnung geeignet ist.

Überraschenderweise gelingt die Lösung der Aufgabe durch eine mehrschichtige Zubereitung gemäß Hauptanspruch, welche mindestens vier Schichten aufweist, von denen mindestens zwei nicht benachbarte Schichten einen beliebigen Wirkstoff A enthalten. Auf diese Weise kann, abhängig von Anzahl und Ausgestaltung der Schichten, über einen gewünschten Zeitraum hinweg eine pulsartige Freisetzung des Wirkstoffs A stattfinden.

Vorzugsweise können diejenigen Schichten, oder zumindest einige dieser Schichten, welche den Wirkstoff A nicht enthalten, so ausgestaltet sein, daß sie langsamer aufgelöst oder erodiert werden als diejenigen Schichten, welche den Wirkstoff A enthalten. Dies kann durch unterschiedliche Schichtdicken erreicht werden, wie auch durch eine unterschiedliche Zusammensetzung der einzelnen Schichten, oder durch beides. Dabei kann die Auflösung oder Erosion der den Wirkstoff A nicht enthaltenden Schichten die 1,01 bis 100 000fache Zeit, vorzugsweise die 1,2 bis 1000fache Zeit, besonders bevorzugt die doppelte bis 100fache Zeit in Anspruch nehmen, bezogen auf die Zeit, die für die Auflösung oder Erosion der Wirkstoff A enthaltenden Schicht benötigt wird. Die Geschwindigkeit der Auflösung oder Erosion einzelner Schichten kann je nach Ausführungsform der Erfindung zwischen einer Sekunde bis zu einem Monat betragen. Bevorzugt werden Lösungsgeschwindigkeiten im Bereich von 1 Se-

kunde und 1 Tag, besonders bevorzugt im Bereich von 1 Sekunde und 10 Minuten.

- Des weiteren können die den Wirkstoff A enthaltenden
- 5 Schichten, oder zumindest einige dieser Schichten, als schnell zerfallende, erodierende oder lösliche Schichten ausgebildet sein, was zu einer entsprechend beschleunigten Wirkstofffreisetzung führt ("quick release").
- 10 Durch geeignete Wahl der Löslichkeits- bzw. Erosions- bzw. Zerfallseigenschaften der Schichten läßt sich die Freisetzungsscharakteristik, speziell die Intervall-Länge zwischen den Wirkstoffspitzen und die Pulsform steuern.
- 15 In einer bevorzugten Ausführungsform haben die erfindungsgemäßen Zubereitungen einen konzentrischen, entweder zentralsymmetrischen Aufbau, beispielsweise kugelförmig oder annähernd kugelförmig (Figur 1), oder einen achsensymmetrischen Aufbau (Fig. 2 u. 3), vorzugsweise länglich-ellipsoid
- 20 oder zylinderförmig. Die Schichten sind dabei konzentrisch, zwiebelschalenartig, um einen zentral befindlichen Kern angeordnet, der die innerste Schicht darstellt. Dieser kann, je nach den Erfordernissen, ebenfalls den Wirkstoff A oder andere Wirkstoffe enthalten, oder frei davon sein.
- 25 Gemäß einer weiteren Ausführungsform sind die einzelnen Schichten als flächenförmiges Laminat angeordnet, so daß kein konzentrischer Aufbau vorliegt. Auch hier befindet sich zwischen zwei den Wirkstoff A enthaltenden Schichten
- 30 mindestens eine andere Schicht, die diesen Wirkstoff nicht enthält. Dies schließt aber nicht aus, daß ein weiterer Wirkstoff oder Hilfsstoffe in jeder beliebigen Schicht vorkommen können. Fig. 4 zeigt eine solche Ausführungsform in einer Schnittansicht (Fig. 4a) bzw. Aufsicht oder Grundriß
- 35 (Fig. 4b), wobei die Form des Laminats runde oder eckige

Strukturmerkmale aufweisen kann. Hierbei kann mindestens eine der Schichten ein Haftkleber sein, der die einzelnen Schichten zusammenfügt.

Um bei den in Fig. 4a im Schnittbild dargestellten flächigen Laminaten den Austritt von Wirkstoff an den Stirn-
5 flächen des geometrischen Körpers zu verhindern, können diese Flächen mit mindestens einer wasserundurchlässigen Schicht (4) versehen sein.

10 Sowohl bei flächigem oder wie auch bei konzentrischem Aufbau sind auch besondere Ausführungsformen vorgesehen, bei denen die mehrschichtige Zubereitung in Form eines Lutschers ausgestaltet ist. Ansonsten können die erfindungsge-
mäßigen Zubereitungen in Form von Tabletten, Filmtabletten,
15 Lutschtabletten oder Dragées hergestellt werden.

Besonders bevorzugt ist eine Ausführungsform, bei der Wirkstoff A durch Nikotin vertreten wird. Dabei wird die mehrschichtige Tablette als Lutschtablette gestaltet, wobei auf
20 eine nikotinhaltige Schicht mit schneller Freisetzungsscharakteristik jeweils eine nikotinfreie Schicht folgt, welche sich nur langsam auflöst. Dadurch wird beim Lutschen zunächst eine Wirkstoffspitze freigesetzt, anschließend muß
die nachfolgende nikotinfreie Schicht durch Lutschen heruntergelöst werden, bevor die nächste nikotinhaltige Schicht
25 zugänglich wird und eine weitere Wirkstoffspitze abgeben kann. Durch mehrere solcher Schichten kann also das Nikotin-Dosierungsschema einer Zigarette simuliert werden.

Durch einen derartigen Aufbau wird der Forderung nach einer
30 intervallartigen, pulsartigen Nikotinfreisetzung zur Erreichung eines optimalen Entwöhnungseffektes bestmöglich entsprochen. Selbstverständlich umfaßt die Erfindung auch Ausführungsformen der soeben beschriebenen Art, bei welchen Nikotin durch einen anderen Wirkstoff ersetzt ist.

Die einzelnen Schichten können, unabhängig davon, ob sie wirkstoffhaltig sind oder nicht, zusätzlich Aromen, Farbstoffe, zerfallsbeschleunigende Zusatzstoffe, Absorptionsbeschleuniger oder Süßstoffe enthalten. Dabei können alle
5 Schichten, einschließlich gegebenenfalls des Kerns, die gleichen Zusatzstoffe aufweisen. Ebenso sind von der Erfindung aber auch Ausführungsformen mit umfaßt, bei denen die einzelnen Schichten, und gegebenenfalls der Kern, sich hinsichtlich des Gehalts an Zusatzstoffen unterscheiden.

10

Besonders bevorzugt ist eine Variante der Erfindung, bei der jede zweite Schicht den Wirkstoff A enthält, und die jeweils dazwischen liegende Schicht frei von Wirkstoff A ist, so daß sich eine alternierende Abfolge von wirkstoffhaltigen und wirkstofffreien Schichten ergibt. Die Erfindung schließt außerdem solche Ausführungsformen mit ein, bei denen zwischen den Wirkstoff A enthaltenden Schichten zwei oder mehrere Schichten angeordnet sind, welche diesen Wirkstoff nicht enthalten. Dabei kann eine alternierende
15 Folge eingehalten werden (Fig. 5), aber auch andersartige Anordnungen (Fig. 6) können vorteilhaft sein. Die äußerste Schicht der Zubereitung kann ebenfalls Wirkstoff A und/oder mindestens einen anderen Wirkstoff enthalten, sie kann aber auch, wenn es vorteilhaft ist, frei von Wirkstoffen sein.

20

Vorzugsweise kann die mehrschichtige Zubereitung bis zu 60 den Wirkstoff A enthaltende Schichten aufweisen, wobei ein Aufbau aus 5 bis 30 solcher Schichten mehr bevorzugt wird, und ein Aufbau aus 6 bis 15 solcher Schichten besonders bevorzugt wird. Die Gesamtanzahl der Schichten beträgt gemäß
25 Hauptanspruch mindestens vier, vorzugsweise aber mindestens fünf, besonders bevorzugt sind Ausführungsformen mit mindestens 10 Schichten.

Die Schichtdicke der einzelnen Schichten liegt zwischen 1 und 5000 μm , vorzugsweise zwischen 10 und 2000 μm , besonders bevorzugt zwischen 20 und 500 μm . Die Auswahl der Schichtdicke richtet sich unter anderem, wie oben beschrieben, nach der gewünschten Erosions- oder Lösungsgeschwindigkeit. Es sind sowohl Ausführungsformen, bei welchen alle Schichten annähernd die gleiche Schichtdicke aufweisen, als auch solche, bei denen mindestens eine Schicht eine von den übrigen Schichten abweichende Stärke aufweist, vorgesehen.

Bei weiteren bevorzugten Ausführungsformen können die Schichten, unabhängig davon, ob sie Wirkstoff A enthalten oder nicht, einen oder mehrere andersartige Wirkstoffe enthalten. Insbesondere können die Schichten, welche keinen Wirkstoff A enthalten, mindestens einen weiteren, andersartigen Wirkstoff enthalten. Auch hier kann eine alternierende Abfolge eingehalten werden, aber auch andere Anordnungen können verwendet werden. Vorzugsweise können auch diejenigen Schichten, welche einen von A verschiedenen Wirkstoff oder mehrere solcher Wirkstoffe enthalten, als schnell freisetzende Schichten ausgestaltet sein.

Die Zubereitung kann auch zwei oder mehrere Wirkstoffe enthalten, die nach oraler Einnahme nach Ablauf bestimmter Zeitabstände freigesetzt werden. So kann eine mehrschichtige Zubereitung, die z. B. drei Wirkstoffe in jeweils einer separaten wirkstoffhaltigen Schicht enthält, den ersten Wirkstoff kurz nach der Einnahme freisetzen (z. B. morgens), den zweiten Wirkstoff nach Ablauf eines bestimmten Zeitraums (z. B. mittags) und den dritten Wirkstoff nach Ablauf eines weiteren Zeitraums (z. B. abends).

Die Wirkstoffkonzentration kann in den einzelnen Schichten gleich hoch sein, in manchen Fällen kann es aber erforderlich sein, daß die Schichten, oder zumindest einige der

- Schichten, unterschiedliche Wirkstoffkonzentrationen aufweisen. Bei konzentrisch aufgebauten mehrschichtigen Zubereitungen ergibt sich das Problem, daß durch die zum Zentrum hin abnehmenden Radien der Wirkstoffgehalt pro Schicht
- 5 immer kleiner wird. Um dies zu kompensieren, kann es angebracht sein, beispielsweise die Wirkstoffkonzentrationen in den Schichten entsprechend zu erhöhen, oder die Dicke der Schichten oder deren Lösbarkeit zu variieren, oder geeignete Zusatzstoffe wie z. B. Enhancer hinzuzufügen.
- 10 Konzentrationsunterschiede des bzw. der Wirkstoffe in den einzelnen Schichten können nicht nur zur Kompensation der durch die geometrische Ausbildung bedingten Bereiche unterschiedlichen Wirkstoffgehalts dienen, sondern auch, um die Wirkstofffreisetzung in einer gewünschten Weise zu modulieren.
- 15

- Neben Nikotin wird Aspirin als weiterer besonders bevorzugter Wirkstoff A eingesetzt. Darüber hinaus sind als Wirkstoffe, welche entweder als Wirkstoff A oder als zusätzliche Wirkstoffe den Schichten der Zubereitung hinzugefügt werden können, folgende besonders geeignet:
- 20

- Wirkstoffe aus den Wirkstoffgruppen der Parasympatholytika (z. B. Scopolamin, Atropin, Berlactyzin), der Cholinergika
- 25 (z. B. Physostigmin, Nicotin), der Neuroleptika (z. B. Chlorpromazin, Haloperidol), der Monoaminoxidasehemmer (z. B. Tranylcypromin, Selegilin), der Sympathomimetika und Antisymphathotonika (z. B. Propanolol, Timolol, Bupranolol, Clonidin, Dihydroergotamin, Naphazolin), der Anxiolytika
- 30 (z. B. Diazepam, Triazolam), der Lokalanästhetika (z. B. Lidocain), der zentralen Analgetika (z. B. Fentanyl, Sufentanil), der Antirheumatika (z. B. Indomethacin, Piroxicam, Lornoxicam), der Koronartherapeutika (z. B. Glyceroltrinitrat, Isosorbiddinitrat), der Östrogene, Gestagene und Androgene, der Antihistaminika (z. B. Diphenhydramin, Clemas-
- 35

stin, Terfenadin), der Prostaglandinderivate, der Vitamine (z. B. Vitamin E, Cholecalciferol), der Cytostatika und der herzwirksamen Glykoside wie beispielsweise Digitoxin und Digoxin.

- 5
- Besonders bevorzugt sind Wirkstoffe, die zentral wirksam sind und dazu neigen, bei kontinuierlicher Freisetzung einen Gewöhnungseffekt an den Rezeptoren zu bewirken. Hinsichtlich der Pharmakokinetik besitzen sie eine hohe Anflutung, d. h. sie sind sehr schnell am betreffenden Rezeptor.
- 10
- Zusätzlich sind sie schnell abbaubar, d. h. sie werden schnell metabolisiert, z. B. im Sekunden- oder Minutenbereich.
- 15
- Die erfindungsgemäßen mehrschichtigen Zubereitungen werden vorzugsweise als Tabletten oder Lutschtabletten zu oralen Verabreichung eingesetzt. Abhängig von den eingesetzten Wirkstoffen und dem jeweiligen Anwendungsgebiet können jedoch andere Ausführungsformen vorteilhafter sein, beispielsweise zur rektalen oder vaginalen Verabreichung, oder
- 20
- in Form von Implantaten. Darüber hinaus eignen sich die erfindungsgemäßen Zubereitungen auch für die Verabfolgung von Wirkstoffen in der Veterinärmedizin.
- 25
- Grundsätzlich können die erfindungsgemäßen mehrschichtigen Zubereitungen überall dort vorteilhaft eingesetzt werden, wo es auf die pulsartige, in Intervallen stattfindende Freisetzung eines Wirkstoffes oder sonstigen Stoffes an das umgebende Milieu ankommt. Dies schließt Anwendungen im Bereich der Landwirtschaft, des Gartenbaus, der Industrie und
- 30
- des Haushalts (z. B. Tabletten für Spül- oder Waschmittel) mit ein.

Im Grundmaterial der wirkstoffenthaltenden, aber auch wirkstofffreien Schichten können folgende Bestandteile enthalten sein: Polymere, wie Polyisobutylen, Ester des Polyvinylalkohols, Polyacryl-, Polymethacryl-, und Polymethylmethacrylsäure und deren Derivate, Naturkautschuk, Styrol, Isopren sowie Styrol-, Butadien-Polymerisate oder Siliconpolymere, Harzbestandteile, wie gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffharze, Derivate des Abietylalkohols und des β -Pinens; ferner Weichmacher wie Phthalsäureester, Triglyceride und Fettsäuren, sowie eine Reihe weiterer, dem Fachmann bekannter Stoffe.

Sämtliche oder einzelne Schichten, z. B. nur die äußerste Schicht oder Schichten, können magensaftresistent ausgebildet sein. Dies kann durch Verwendung von z. B. Wachs, Siegellack, Ethylcellulose oder anderer, dem Fachmann bekannter Materialien, erreicht werden. Bevorzugt werden Ausführungsformen, bei denen mindestens eine Schicht magensaftresistent ausgebildet ist. Dabei kann es sich um die äußerste Schicht oder um mindestens eine der inneren Schichten handeln, entsprechend der vorgesehenen Verwendung.

Die Schichten der erfindungsgemäßen Darreichungsform können neben einem oder mehreren Wirkstoffen und einer Trägersubstanz als Füllstoff noch weitere Hilfsstoffe als Zusätze enthalten. Diese Hilfsstoffe werden ihrer Funktion nach in Weichmacher, Klebrigmacher, Resorptionsvermittler, Stabilisatoren oder Fließregulierungsmittel eingeteilt. Derartige Stoffe, die physiologisch unbedenklich sein müssen, sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt.

Als Trägersubstanz oder Füllstoffe werden Stoffe eingesetzt, welche den Anforderungen entsprechende Löslichkeits-, Erodier- bzw. Quelleigenschaften aufweisen. Typische Substanzen sind hierfür beispielsweise Laktose,

Cellulosearten, Zuckeralkohole wie z. B. Mannitol und Sorbitol, verschiedene Stärkearten und Alginat.

Als magensaftlösliche Mantelsubstanz werden beispielsweise
5 Acrylsäurederivate wie Eudragit® L bzw. Eudragit® S, Polyvinylalkohole, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatphthalat oder Celluloseacetatphthalat, als im Dünndarm lösliche Substanzen Polyacrylsäureester wie beispielsweise Eudragit® E30D, Polyacrylsäurederivate, Schellack oder Cellulose wie
10 Methyl- oder Ethylcellulose eingesetzt.

Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsform können folgende Verfahren mit Vorteil eingesetzt werden:
die Sprühbeschichtung, dem Fachmann bekannte Preß- oder
15 Sinterverfahren, sowie die Kaschierung einzelner Schichten zu einem Laminat, oder das Mehrfachbeschichten mittels Hotmelt-Verfahren oder andere, dem Fachmann bekannte Verfahren zur Mehrfachbeschichtung. Das erfindungsgemäße Verfahren zeigt auf, wie konzentrisch oder flächenförmig aufgebaute
20 erfindungsgemäße Zubereitungen durch eine Kombination geeigneter Verfahrensschritte auf relativ einfache Weise hergestellt werden können.

Figur 1 zeigt einen Schnitt durch eine zentralsymmetrische
25 Ausführungsform der Erfindung. Hierbei sind die wirkstofffreien Schichten (2) hell, die wirkstoffhaltigen Schichten (1) dunkel gekennzeichnet.

Figur 2 zeigt einen Schnitt durch eine axialsymmetrische
30 Ausführungsform der Erfindung. Hierbei sind die wirkstofffreien Schichten (2) hell, die wirkstoffhaltigen Schichten (1) dunkel gekennzeichnet.

Figur 3 zeigt einen Schnitt durch eine axialsymmetrische
35 Ausführungsform der Erfindung, bei der alle Schichten mit

ihrer Stirnfläche mit dem umgebenden Medium in Kontakt kommen. Die wirkstofffreien Schichten (2) sind hell, die wirkstoffhaltigen Schichten (1) dunkel gekennzeichnet.

- 5 Figur 4 zeigt ein flächenförmiges Laminat, umfassend eine alternierende Anzahl den Wirkstoff A (1) und den Wirkstoff A nicht enthaltenden Schichten (2). Dabei zeigt Figur 4 a das Laminat in einer Seitenansicht (Schnittbild), mit der optionalen wasserundurchlässigen Schicht (4) auf den Stirnflächen, und Figur 4 b geometrisch verschieden ausgebildete Ausführungsformen in der Aufsicht.
- 10

- Figur 5 zeigt einen Schnitt durch eine zentralsymmetrische Ausführungsform der Erfindung, welche wirkstofffreie und
- 15 wirkstoffhaltige Schichten in alternierender Abfolge enthält. Die wirkstofffreien Schichten (2) sind hell, die wirkstoffhaltigen Schichten (1) dunkel, und eine weitere Schicht (3) schwarz gekennzeichnet.

- 20 Figur 6 zeigt einen Schnitt durch eine zentralsymmetrische Ausführungsform der Erfindung, welche wirkstofffreie Schichten und wirkstoffhaltige Schichten in nicht alternierender Abfolge aufweist. Die wirkstofffreien Schichten (2) sind hell, die wirkstoffhaltigen Schichten (1) dunkel, und
- 25 eine weitere Schicht (3) schwarz gekennzeichnet.

Ansprüche

1. Mehrschichtige Zubereitung zur gesteuerten, pulsartigen Abgabe von Wirkstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung mindestens vier Schichten aufweist, von denen mindestens zwei nicht benachbarte Schichten einen beliebigen Wirkstoff A enthalten.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest einige der den Wirkstoff A nicht enthaltenden Schichten als langsam zerfallende, erodierende oder lösliche Schichten ausgeführt sind.
3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest die den Wirkstoff A enthaltenden Schichten als schnell zerfallende, erodierende oder lösliche Schichten ausgebildet sind.
4. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie als flächenförmiges Laminat ausgebildet ist, wobei vorzugsweise mindestens eine der Schichten haftklebend ausgeführt ist.
5. Zubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das flächenförmige Laminat als geometrischer Körper ausgebildet ist, der einen runden, ovalen, viereckigen oder vieleckigen Grundriß aufweist, wobei die Stirnflächen des Körpers vorzugsweise mit mindestens einer wasserundurchlässigen Schicht versehen sind.

6. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Schichten konzentrisch um einen Kern - die innerste Schicht - herum angeordnet sind, so daß sich sphärische oder achsensymmetrische, vorzugsweise länglich-ellipsoide oder zylinderähnliche Formen ergeben.
7. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Wirkstoff A Nikotin ist.
8. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Wirkstoff A Aspirin ist.
9. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, deren Schichtaufbau dadurch gekennzeichnet ist, daß in alternierender Abfolge jeweils eine den Wirkstoff A enthaltende Schicht auf einer jeweils benachbarten Schicht zu liegen kommt, welche diesen Wirkstoff nicht oder in wesentlich niedrigeren Mengen enthält.
10. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den Wirkstoff A enthaltenden Schichten mindestens zwei Schichten befinden, welche den Wirkstoff A nicht enthalten.
11. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere Schichten einen von Wirkstoff A verschiedenen Wirkstoff oder mehrere solcher Wirkstoffe, einzeln oder in Kombination, enthalten.
12. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die keinen Wirkstoff A enthaltenden Schichten wirkstofffrei sind.

13. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffkonzentrationen zumindest in einigen der wirkstoffhaltigen Schichten unterschiedlich hoch sind.

5

14. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Schicht eine von den übrigen Schichten abweichende Schichtstärke aufweist.

10

15. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Form eines Lutschers, einer Lutschtablette, einer Filmtablette, einer Tablette oder von Dragées hat.

15

16. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die einzelnen Schichten, unabhängig davon, ob sie wirkstoffhaltig sind oder nicht, zusätzlich Aromen, Farbstoffe, zerfallsbeschleunigende Zusatzstoffe, Absorptionsbeschleuniger oder Süßstoffe enthalten.

20

17. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Schicht, vorzugsweise die äußerste, magensaftresistent ausgebildet ist.

25

18. Verfahren zur Herstellung von Zubereitungen nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß

5 A) für die Herstellung von konzentrisch aufgebauten Tabletten zunächst ein Kern geformt, dieser einer Sprühbeschichtungsanlage zugeführt, und abwechselungsweise mit den Wirkstoff A enthaltenden Schichten bzw. mit den
10 Wirkstoff A nicht enthaltenden Schichten beschichtet wird, und anschließend einzeln oder als Ensemble verpackt wird, oder daß

B) für die Herstellung von flächenförmigen Laminaten eine
15 bahnförmige, den Wirkstoff A enthaltende Schicht, sowie eine weitere, den Wirkstoff A nicht enthaltende bahnförmige Schicht, sowie gegebenenfalls eine bahnförmige Zwischenschicht bereitgestellt wird, anschließend diese
20 Bahnen zu einem mindestens fünf Schichten umfassenden Laminat kaschiert werden, schließlich das Laminat einer Schneid- oder Stanzeinheit zugeführt, auf Kontur geschnitten und verpackt wird.

19. Verwendung von nikotinhaltigen Zubereitungen nach Anspruch 7, wahlweise in den Ausführungsformen nach einem
25 oder mehreren der Ansprüche 9 bis 16, als Lutschtablette oder Lutscher zur Substitutionstherapie zur Nikotinentwöhnung bei Rauchern.

FIG. 1

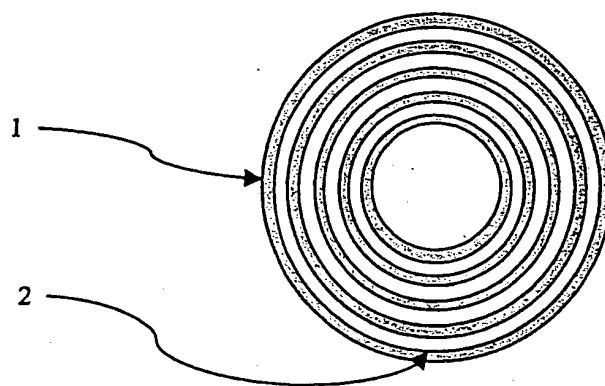


FIG. 2

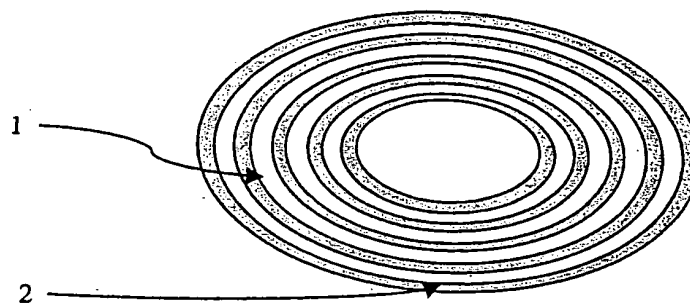


FIG. 3

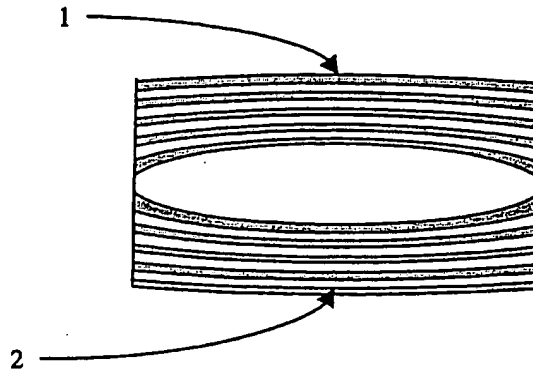


FIG. 4a

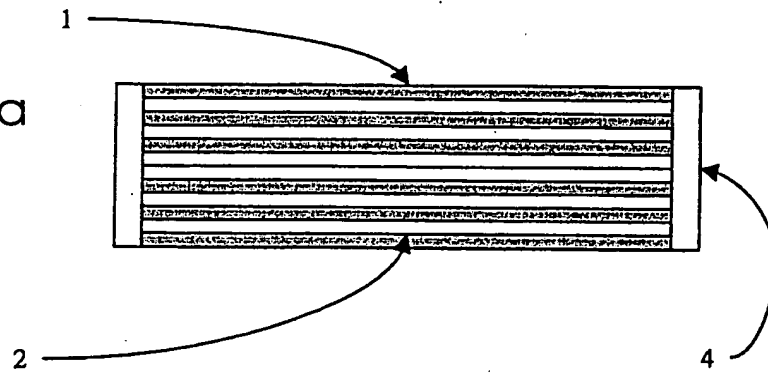


FIG. 4b

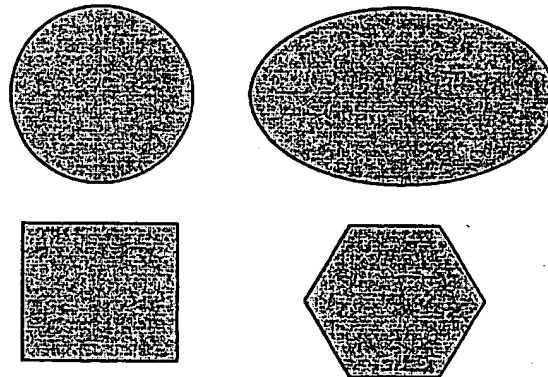


FIG.5

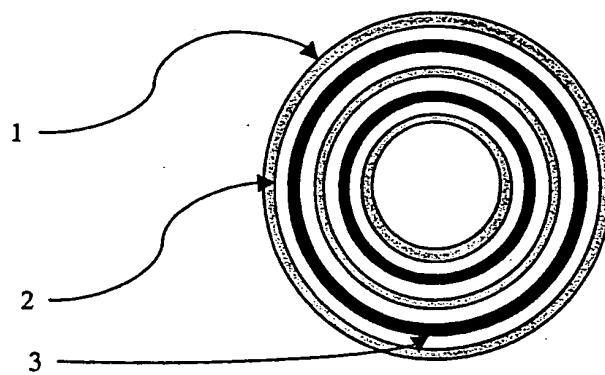
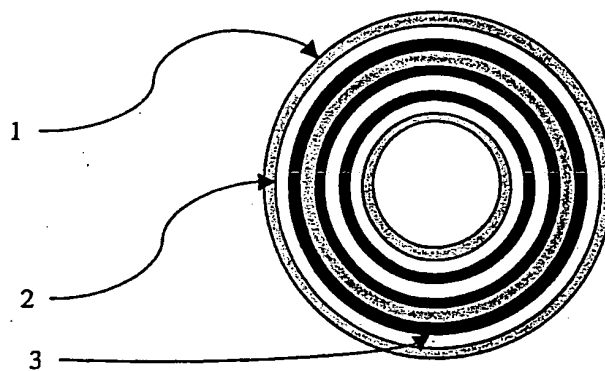


FIG.6



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
31. Mai 2001 (31.05.2001)

PCT

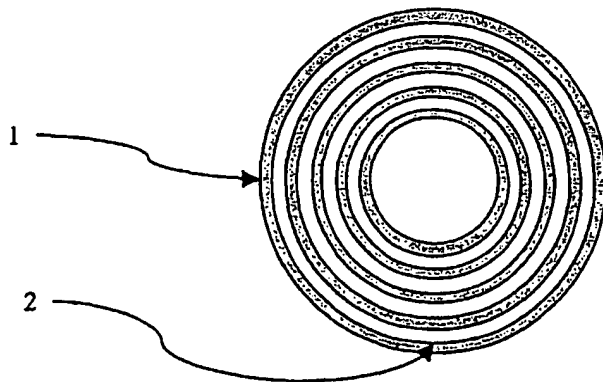
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/37813 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/22 Meckenheim (DE). KRUMME, Markus [DE/DE]; Ir-
licher Strasse 14, 56567 Neuwied (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/10934 (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, 50389
Wesseling (DE).
- (22) Internationales Anmeldedatum:
6. November 2000 (06.11.2000) (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BR, CA, CN, CZ,
HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA.
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
199 56 486.8 24. November 1999 (24.11.1999) DE Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 27. Dezember 2001
[DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).
- (72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): VON FALKEN-
HAUSEN, Christian [DE/DE]; Merler Ring 7, 53340
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.



(54) Title: MULTILAYER PREPARATION FOR A CONTROLLED, PULSED RELEASE OF ACTIVE SUBSTANCES

(54) Bezeichnung: MEHRSCHICHTIGE ZUBEREITUNG ZUR GESTEUERTEN, PULSARTIGEN ABGABE VON
WIRKSTOFFEN



(57) Abstract: The invention relates to a multilayer preparation for a controlled, pulsed release of active substances. The inventive preparation is further characterized in that it comprises at least four layers and that at least two of said layers which do not adjoin contain any active substance A.

(57) Zusammenfassung: Eine mehrschichtige Zubereitung zur gesteuerten, pulsartigen Abgabe von Wirkstoffen ist dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung mindestens vier Schichten aufweist, von denen mindestens zwei nicht benachbarte Schichten einen beliebigen Wirkstoff A enthalten.

WO 01/37813 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No.
PCT/EP 00/10934

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 411 590 A (ARNOLD JOHN DAVID) 6 February 1991 (1991-02-06) page 8; examples 1,2 claims 1,7 ---	1-3,5,6, 8,9, 12-18
X	US 2 991 226 A (MILLAR J. F. ET AL) 4 July 1961 (1961-07-04) column 4 -column 6; example 1 figure 2 ---	1-6,9, 10,12-18
X	GB 793 808 A (FRANK MARIO BARDANI) 23 April 1958 (1958-04-23) figure 1 page 4, line 75 - line 127 ---	1-6,9, 12-18
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 June 2001

Date of mailing of the international search report

22/06/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No

PCT/EP 00/10934

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 230 564 A (BANDO CHEMICAL IND) 5 August 1987 (1987-08-05) page 6, line 12 -page 7, line 35 ---	1-5,9-16
X	US 5 236 713 A (WATO TAKAHIKO ET AL) 17 August 1993 (1993-08-17) column 2, line 8 - line 15 column 3, line 18 ---	1-6,8-18
X	EP 0 807 433 A (KANEBO LTD) 19 November 1997 (1997-11-19) page 9; example 22 figure 4 -----	1-6,9, 10,12-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. l. Application No

PCT/EP 00/10934

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0411590 A	06-02-1991	AU 632602 B AU 5997190 A CA 2022422 A JP 3141224 A	07-01-1993 07-02-1991 03-02-1991 17-06-1991
US 2991226 A	04-07-1961	NL 109170 C NL 235736 A	
GB 793808 A	23-04-1958	NONE	
EP 0230564 A	05-08-1987	JP 1819563 C JP 5029712 B JP 62133189 A	27-01-1994 06-05-1993 16-06-1987
US 5236713 A	17-08-1993	JP 1110622 A JP 2573969 B	27-04-1989 22-01-1997
EP 0807433 A	19-11-1997	US 6156343 A WO 9619974 A JP 9104620 A	05-12-2000 04-07-1996 22-04-1997

Int :longes Aktenzeichen

PCT/EP 00/10934

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/22

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIATE GEBIETE

Bezeichneter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 411 590 A (ARNOLD JOHN DAVID) 6. Februar 1991 (1991-02-06) Seite 8; Beispiele 1,2 Ansprüche 1,7 ---	1-3,5,6, 8,9, 12-18
X	US 2 991 226 A (MILLAR J. F. ET AL) 4. Juli 1961 (1961-07-04) Spalte 4 -Spalte 6; Beispiel 1 Abbildung 2 ---	1-6,9, 10,12-18
X	GB 793 808 A (FRANK MARIO BARDANI) 23. April 1958 (1958-04-23) Abbildung 1 Seite 4, Zeile 75 - Zeile 127 ---	1-6,9, 12-18
	--- -/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausser/dhrt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Besprechung, eine Ausstellung oder andere Maßnahme

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* & * Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Juni 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

22/06/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Boulois, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int.ionales Aktenzeichen

PCT/EP 00/10934

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 230 564 A (BANDO CHEMICAL IND) 5. August 1987 (1987-08-05) Seite 6, Zeile 12 -Seite 7, Zeile 35 ----	1-5,9-16
X	US 5 236 713 A (WATO TAKAHIKO ET AL) 17. August 1993 (1993-08-17) Spalte 2, Zeile 8 - Zeile 15 Spalte 3, Zeile 18 ----	1-6,8-18
X	EP 0 807 433 A (KANEBO LTD) 19. November 1997 (1997-11-19) Seite 9; Beispiel 22 Abbildung 4 -----	1-6,9, 10,12-18

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/10934

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0411590 A	06-02-1991	AU 632602 B AU 5997190 A CA 2022422 A JP 3141224 A	07-01-1993 07-02-1991 03-02-1991 17-06-1991
US 2991226 A	04-07-1961	NL 109170 C NL 235736 A	
GB 793808 A	23-04-1958	KEINE	
EP 0230564 A	05-08-1987	JP 1819563 C JP 5029712 B JP 62133189 A	27-01-1994 06-05-1993 16-06-1987
US 5236713 A	17-08-1993	JP 1110622 A JP 2573969 B	27-04-1989 22-01-1997
EP 0807433 A	19-11-1997	US 6156343 A WO 9619974 A JP 9104620 A	05-12-2000 04-07-1996 22-04-1997

THIS PAGE BLANK (USPTO)